

POPULARNONAUKOWE STRESZCZENIE PROJEKTU

Niedotlenienie komórek serca i mózgu jest jedną z głównych przyczyn zgonów we współczesnym świecie. Ostatnio wykazano, że bardzo ważną rolę regulacyjną w procesach życiowych komórek pełnią mitochondria. Zasadniczą funkcją mitochondriów jest dostarczanie energii (ATP) wykorzystywanej w wielu procesach komórkowych. Okazuje się, że na skutek niedotlenienia tkanek mitochondria ulegają uszkodzeniu. Otrzymane wyniki badań elektrofizjologicznych, biochemicznych, genetycznych czy molekularnych, wskazujące na udział mitochondriów w transdukcji sygnału apoptozy, stały się punktem wyjścia do poszukiwań mechanizmów ochronnych komórek. Poszukiwania endogennych mechanizmów, które mogą ochronić mitochondria przed uszkodzeniem w czasie niedotlenienia jest celem wielu badań. W ostatnich latach w mitochondriach zidentyfikowano białka regulujące przepływ jonów potasu przez ich wewnętrzną błonę – mitochondrialne kanały potasowe. Opublikowane opracowania wskazują, że traktowanie tkanki mięśnia sercowego czy nerwowej aktywatorami kanałów potasowych zwiększa przeżywalność komórek podczas niedotlenienia. Pomimo intensywnych badań, dokładny mechanizm cytoprotekcji z udziałem jonów potasu pozostaje nadal niewyjaśniony.

Ostatnio, obiektem wielu badań *in vitro*, jak i *in vivo* są naturalne związki pochodzenia roślinnego – flawonoidy. Wykazują one działanie przeciwutleniające, przeciwzapalne, przeciwnowotworowe, przeciwmiażdżycowe, przeciwarytmiczne, hipotensyjne oraz inne. Aktywność biologiczna flawonoidów daje szerokie perspektywy ich zastosowania jako naturalnych leków w terapii różnych schorzeń. Wydaje się, że jednym z ważnych miejsc oddziaływania flawonoidów są mitochondria. Warto podkreślić, że niektóre flawonoidy wykazały właściwość kardioprotekcyjne. Z drugiej strony brakuje szczegółowych informacji na temat roli jaką spełniają te związki w regulacji kanałów mitochondrialnych. W związku z tym, **celem naukowym projektu jest zbadanie regulacji aktywności kanałów mitoBK_{Ca} i mitoK_{ATP} przez wybrane flawonoidy.** Określimy rolę flawonoidów w cytoprotekcji indukowanej przez mitochondrialne kanały potasowe. Oczekujemy, że planowane badania przysłużą się zrozumieniu mechanizmów interakcji flawonoidów z białkami tworzącymi kanały potasowe w mitochondriach. Prawdopodobnie związki te wpływając na mitochondrialne kanały potasowe przyczyniają się do indukcji szlaków kardioprotekcyjnych skutkujących wzrostem przeżywalności komórek w warunkach stresowych.

W ramach projektu, zostaną wykonane badania w oparciu o dwa modele komórek, kardiomiocytów oraz komórek śródbłonna naczyniowego. Nasze wstępne badania wskazują na obecność kanałów mitoK_{ATP} oraz mitoBK_{Ca} w wewnętrznej błonie mitochondrialnej tych komórek. Dodatkowo, obserwowaliśmy aktywację kanału mitoK_{ATP} oraz mitoBK_{Ca} przez flawonoid naringeninę w mitochondriach. W trakcie realizacji projektu wykonane zostaną pomiary aktywności kanałów jonowych z wykorzystaniem techniki patch-clamp. Następnie z wykorzystaniem metod biochemicznych przeprowadzona zostanie analiza aktywności mitochondriów komórek w obecności flawonoidów: naringeniny i jej pochodnych oraz innych flawonoidów kardioprotekcyjnych. Ponadto, oceniony zostanie wpływ badanych substancji na komórki poddane działaniu stresu oksydacyjnego. W badaniach wykorzystane zostaną następujące związki: naringenina i jej pochodne (TPP-naringenina, 6-C-glukozyd-naringeniny i chalkon-naringeniny) oraz flawonoidy kardioprotekcyjne (kwercytyna, luteolina i cjanidyna).

Oczekujemy, że nasze badania opisujące regulację aktywności kanałów mitoBK_{Ca} i mitoK_{ATP} przez związki pochodzenia roślinnego przybliżą nas do zrozumienia mechanizmów cytoprotekcyjnych uruchamianych przez aktywację mitochondrialnych kanałów potasowych. Dodatkowo, wskazanie naturalnych oraz specyficznych aktywatorów mitochondrialnych kanałów potasowych w znaczący sposób może przyczynić się do rozwoju nowych strategii terapeutycznych chroniących tkanki przed niekorzystnymi czynnikami, które są jednymi z głównych przyczyn chorób cywilizacyjnych.

Lepsze zrozumienie relacji między metabolizmem mitochondriów i fizjologią komórek może pomóc w poszukiwaniu skutecznych strategii cytoprotekcji. Może okazać się, że będąc na tropie jednego z najstarszych mechanizmów ochrony komórek na świecie, nauczymy się wykorzystywać ten mechanizm do poprawy leczenia chorób niedokrwienych lub chorób neurodegeneracyjnych.